Ueber die sogenannten Myeloblasten im Knochenmark bei Anämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Sadatoshi Machii

aus Mié (Japan).

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Würzburg.

C. J. Beckers Universitäts-Buchdruckerei.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. M. B. Schmidt.**

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549815_0128

Was die Histologie des Knochenmarks betrifft, so bietet sie den Forschern noch ein weites Arbeitsfeld, denn schwierige Verhältnisse erschweren hier den Fortschritt.

Die ersten Forschungen auf diesem Gebiete waren nur morphologischer Natur. Man unterschied im Knochenmark rote und weisse Zellen, unter den letzteren besonders Riesenzellen, blutkörperchen- und pigmenthaltige Elemente und gewöhnliche Knochenmarkszellen.

Cohnheim beschreibt erst 1876 die farblosen Markzellen bei perniciöser Anämie näher.

Bizzozero hebt in seinen Studien über das Knochenmark im roten Knochenmark besonders die roten Blutkörperchen hervor.

Cornil teilt in seiner Arbeit 1887 die weissen Knochenmarkszellen bereits in drei Arten, die sich hauptsächlich durch ihre Grösse unterscheiden.

Arnold spricht 1883 von kernhaltigen und kernlosen roten Blutkörperchen, von Fettzellen und Riesenzellen, sowie von zwei weiteren Gruppen, bei denen als differenzierendes Moment der Kern diente.

Einen Fortschritt von grosser Wichtigkeit auf diesem Gebiete bedeuteten die im Jahre 1878 und den folgenden Jahren erschienenen Arbeiten *Ehrlichs*, weil in denselben ausser dem morphologischen Verhalten auch das histo-chemische besonders ins Auge gefasst wird.

Er trennt die weissen Markzellen nach dem chemischen Verhalten ihrer Granula in zwei Hauptgruppen: körnchenhaltige und körnchenfreie Zellen.

Seine Ansicht fand rasch Anhänger, die alsdann nach seiner Methode arbeiteten.

Engel hat die granulafreien Zellen geschieden in grosse einkernige Leukocyten ohne Granula (Markzellen) und in Lymphkörperchen, während *Arnold* das ausschliessliche Vorkommen von nur einer Art Granula in einer Zelle in Abrede stellt.

Auch von *Pappenheim* erschien 1899 eine sorgfältige und ergebnisreiche Arbeit, in welcher auch den granulalosen Zellen besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Hauptsächlich in den letzten zehn Jahren wurde die Untersuchung des Knochenmarks zugleich mit der Forschung der Hämatologie durch neue Untersuchungsmethoden von vielen Autoren, so besonders von *Helly* 1906, nach der morphologischen, biologischen und chemischen Seite hin ausgeführt, aber es sind noch viele Fragen auf diesem Gebiete zu lösen.

Zuweilen werden Zellen im Knochenmark, die in Wirklichkeit identisch sind, mit verschiedenen Namen belegt und ihnen andere Bedeutung zugeschrieben. Als Ursache hiefür kann die Tatsache angesehen werden, dass einerseits manche Autoren ihre Erklärungen nur auf Grund des morphologischen Befundes abgeben, während andere überhaupt nur mit Hilfe der chemischen Reaktion bestimmen möchten. Nicht selten kommt auch der Fall vor, dass Zellen, die man infolge einer Methode für ganz identisch gehalten hat, bei Anwendung einer anderen Methode einen andern Charakter zeigen.

Schon früher ist das Vorhandensein von ungranulierten Zellen im Knochenmark von vielen Autoren wie *Arnold, Robin, Engel, Dominici, Hirschfeld, Palladino, Pappenheim* u. a. erwähnt worden, aber man bezeichnete diese Zellen meist allgemein als Lymphocyten.

Ebenso war es schon *Zappert* (1893) und *Ehrlich* (1898) eine bekannte Tatsache, dass in einem gewissen Stadium der myeloiden Leukämie ungranulierte Zellen erscheinen; über die Auffassung und Bedeutung dieser Formen wollte sich jedoch *Ehrlich* damals noch nicht aussprechen.

Im Jahre 1900 hat *Naegeli* ungranulierte lymphocytenähnliche Zellen, die früher meist allgemein mit dem Namen Lymphocyten bezeichnet wurden, im roten Knochenmark bei perniciösen und sekundären Anämien, Typhus und myelogenen Leukämien auf Grund des Grössenwechsels, der Grösse und Form des Kernes, sowie des Chromatinreichtums desselben, ferner des Vorhandenseins von Nucleoli und der Färbbarkeit des Protoplasmas als eine besondere Art der Knochenmarkzellen, als die Vorstufe der Myeloblasten von den Lymphocyten getrennt und mit dem Namen „Myeloblasten“ belegt.

Über ihre Charakteristik spricht sich der Autor folgendermassen aus: „Wenn ich hier nochmals kurz die Myeloblasten charakterisieren soll, so sind sie granulafreie Knochenmarkszellen mit netzförmig gebautem Kern, der keine Nukleoli besitzt, sich stärker basophil verhält als das Protoplasma. Die Grösse der Myeloblasten schwankt von Lymphocytengrösse (und dann Lymphocyten sehr ähnlich) bis zur Myelocytengrösse (dann von Myelocyten nur durch die völlige Abwesenheit von Granula verschieden). Die

kleinere Form hat rundliche, chromatinreiche Kerne, die grössere relativ grosse ovale bei reichlicherem Protoplasma. Die Myeloblasten sind die phylogenetisch und ontogenetisch alte Stammform der Knochenmarkzellen; sie bleiben wohl auch bei Erwachsenen die Vorstufen der Myelocyten. Sie spielen eine Rolle in der Pathologie des Knochenmarks, indem sie dominierend auftreten bei perniciöser Anämie (Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale, megaloblastisches und myeloblastisches Mark), beim Typhus (Funktionslähmung des Knochenmarks), bei myelogenen Leukämieen. Geringgradig vermehrt sind sie bei manchen anderen Krankheiten, besonders bei sekundären Anämieen (Karzinom, Tuberkulose). Die Myeloblasten können ins Blut übertreten und finden sich bei myelogenen Leukämieen darin in grosser Menge".

Auch in der Neuauflage der „Anämie" von *Ehrlich* und *Lazarus* finden wir ähnliche und ergänzende, zum Teil abweichende Ausführungeu von *Naegeli;* was den Kern betrifft, sagt er: „Bei Pyronin-Methylgrünfärbung, ebenso bei guter Giemsa-Färbung gelingt der Nachweis, dass fast stets mehrere Nukleolen, meist drei und vier, mitunter mehr vorhanden sind". Auch die intensive Färbbarkeit des Kernes mit Kernfarbstoffen wird an dieser Stelle besonders betont.

Was das Protoplasma betrifft, so bezeichnet er dasselbe als deutlich basophil retikuliert. Zwischen Kern und Netzwerk besteht kein freier Hof. Es ist weder azurophile noch fuchsinophile Schridde'sche Granulation vorhanden, aber es macht meist keine Schwierigkeit, neben eigentlichen granulationslosen Myeloblasten völlig analoge Zellen zu finden, welche eine beginnende neutrophile Granulation zeigen. Es sind das zu Myelocyten überleitende Zwischenformen.

Mit der Zunahme einer feinen neutrophilen Körnelung schreitet die Abnahme der starken Basophilie des Protoplasmaretikulums vorwärts und verschwinden die Nukleolen.

Kliniker und Anatomen, besonders *Schridde*, haben gleiche Meinung wie *Naegeli*, indem sie die Myeloblasten als „ungranulierte Stammzellen der Granulocyten" ansprechen, welche normalerweise nur selten vorkommen, aber besonders bei Erkrankungen, die mit Anämie einhergehen, auftreten und als Elemente angesehen werden, die aus dem Embryonalleben erhalten geblieben sind.

Sodann hat *Helly* über die Veränderungen histologischer Knochenmarkbefunde bei Anämie genaue Beobachtungen gemacht und eine besondere Erscheinung mit dem Namen „anämische Degeneration" bezeichnet. In den diesbezüglichen Publikationen, die 1910 erschienen sind, erwähnt Verfasser die Tatsache, dass in diesem besonderen Falle mit grosser Regelmässigkeit im Knochenmark jene grossen basophilen, granulationsfreien Zellen mit rundem Kerne auftreten, die, wenigstens zum Teil, den Beschreibungen der Naegeli'schen Myeloblasten zugrunde gelegen haben mögen. Er hebt aber hervor, dass diese Zellen nicht frei im Knochenmarkretikulum eingestreut sind, wie etwa die Myelocyten, sondern dass sie ähnlich den Erythroblasten zu Gruppen förmlich verklebt und besonders in und an Herden anämischer Degeneration mit letzteren untermischt sind.

Zufolge seiner Beobachtungen könne bei schwerer Anämie der Zusammenhang dieser Zellenherde mit den Erythrocyten, sowie die Zwischenstufen der Hämoglobinreifung, letzteres namentlich auch bei perniciöser Anämie, deutlich beobachtet werden.

Diesen Zellen hat er den Namen „Erythrogonien“ gegeben.

Helly schliesst seine Arbeit mit folgenden Worten: „Damit sei nun auch diesen Betrachtungen ein Schluss gesetzt, wobei sich also zusammenfassend sagen lässt, dass die eingehende Untersuchung eines grossen und verschiedengestaltigen Materials zugleich mit der kritischen Sichtung der einschlägigen Literatur mir keine Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Angabe bot, dass im postembryonalen Leben des Menschen für die normale Regeneration der Myelocyten eine als Myeloblast zu bezeichnende reguläre Mutterzelle neben der arteignen Mitosenbildung nachweisbar wäre; die unter diesem Namen gehenden Elemente lassen sich vielmehr ungezwungen erkennen als die von mir Erythrogonien genannten, pathologischerweise auftretenden, niederen Differenzierungsstufen der unter anämischer Degeneration stattfindenden Erythropoese oder als gleichfalls in pathologischer Richtung entdifferenzierte, vorwiegend neutrophile Myelocyten bei schwerster Störung dieser Zellbildung, für welche der Name Myeloblasten beibehalten werden kann, oder endlich als Lymphocyten.“

In meiner Arbeit, zu der ich nun übergehen will, habe ich die von *Naegeli* mit dem Namen „Myeloblasten“ bezeichneten, von *Helly* aber „Erythrogonien“ genannten Zellen mit Hilfe der Oxydasenreaktion untersucht, um zu bestimmen, ob sie positiv oder negativ reagieren.

Warum ich diese Reaktion bei der Forschung über genannte Zellen angewendet habe, möchte ich im folgenden kurz anführen.

Nachdem schon *Ehrlich* 1885 die Indophenolblau-Synthese aus einem Gemisch von a-Naphthol und Dimethyl-Paraphenylendiamin zu farbenanalytischen Studien benutzt hatte, verwendeten neuerdings *Winkler* und *Spitzer* diese Reaktion zum Nachweis von Oxydasen. In der Folge wurde diese Reaktion von verschiedenen Autoren angewendet, um genaue Studien an Blut- und Gewebszellen anzustellen und insbesondere in den Leucocyten des Blutes, in Knochenmarks- und Milzausstrichen eine Blaufärbung von Granulis zu erzielen. Diese Versuche führte *W. Schultze* weiter und stellte durch dieselben fest, dass vorwiegend Leucocytengranula gefärbt werden.

Auf Grund dieser Befunde nimmt er an, dass in den Granulis spezifisch wirksame chemische Substanzen lokalisiert sind, dass sie demgemäss der Sitz der Oxydase seien.

Der Autor führte damals über einen Fall von akuter myeloider Leukämie genaue Untersuchungen aus und stellte fest, dass die Granulocyten und selbstredend auch die Vorstufen derselben bezüglich der Reaktion positiv sind.

Unter diesen Verhältnissen glaubte er, dass die Ausführung der Oxydasenreaktion an Gewebsschnitten als ein wichtiges Hilfsmittel zur Stellung der Differentialdiagnose der Leukämieen angesehen werden muss.

In der Folge haben *Dunn*, *Kreinbich*, *Marchand* und *Naegeli* sich ähnlich wie *W. Schultze* über diesen Punkt geäussert.

In letzter Zeit hat *Hatiegan* über 5 Fälle von chronischen myeloiden Leukämieen diese Reaktion angestellt und auch ähnliche Resultate erhalten.

Nachdem es nun als ziemlich sicher gilt, dass die Myeloblasten, die bei Leukämieen auftreten, be-

züglich der genannten Reaktion positiv sind, wird dieselbe zur Differentialdiagnose zwischen myeloider und lymphoider Leukämie mit gutem Erfolg angewendet werden können.

Die angeführten Autoren haben, wie aus dem Gesagten ersichtlich ist, mittels dieser Reaktion nur über Leukämie geforscht. Auf Grund dieses Verfahrens habe ich die bei Anämie auftretenden fraglichen Zellen in bezug auf ihr Verhalten zur Reaktion geprüft.

Wenn die bestrittenen Zellen, die bei Anämie auftreten, bezüglich der Reaktion positiv sind, wie die Myeloblasten bei Leukämie, dann wird die Wahrscheinlichkeit einer Identität beider Zellarten immer mehr zunehmen, obwohl *Helly* die bei Anämie auftretenden Zellen als eine Besonderheit betrachtet wissen will.

Ich gehe nun über zu den von mir angestellten Untersuchungen. Das Material hiezu erhielt ich aus dem pathol. Institut und zwar aus Leichen, bei denen das Krankheitsbild von starker Anämie begleitet war. Wodurch dieselbe verursacht worden war, möge die klinische und anatomische Diagnose dartun, die ich zu diesem Zweck jetzt folgen lassen werde.

I Fall. 12. XI. 1912. 58 jähr. Mann.

Klinische Diagnose: Tumor malignus, wahrscheinlich des Magens; Metastase in der Leber; Ascites (Periton. metast.?); haemorrhagisches Transsudat in der rechten Pleura.

Anatomische Diagnose: Krebs an der kleinen Kurvatur des Magens, die Lymphdrüsen infiltrierend; mächtige, die Leber zu $^3/_4$ ersetzende Metastasen in derselben; beginnende Carcinose der Pleura; leichte Gelbsucht.

II. Fall. 14. II. 1913. 76 jähr. Frau.

Klinische Diagnose: Chronische (foetide) Bronchitis (Bronchialektasien); Nephritis.

Anatomische Diagnose: Putride Bronchitis mit Bronchialektasien; alte verruköse Endokarditis; Amyloidosis der Nieren, der Milz und der Leber.

III. Fall. 19. II. 1913. 52 jähr. Mann.

Klinische Diagnose: Magencarcinom; Metastase der Leber.

Anatomische Diagnose: Pyloruskrebs mit Lebermetastase; hypostatische Pneumonie.

IV. Fall. 8. III. 1913. 4 jähr. Kind.

Klinische Diagnose: Rachitis; Bronchiopneumonie.

Anatomische Diagnose: Rachitis; frische Angina; Bronchiopneumonie; frische und alte Pleuritis; alte Lungen- und Lymphdrüsentuberkulose.

V. Fall. 19. III. 1913. 28 jähr. Frau.

Klinische Diagnose: Nicht sicher zu stellen gewesen.

Anatomische Diagnose: Gravidität mit Sepsis, ausgehend von Endoparametritis; Icterus; rechtsseitige geheilte Pyonephrose; Blutungen in Nebennieren und Ovarien.

VI. Fall. 2. V. 1913. 41 jähr. Frau.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventric. inoperabile.

Anatomische Diagnose: Ulcus simplex des Pylorus mit Krebs im rechten Ovarium, der Leber, den Lymphdrüsen; Gastroenterostomie- und Enterostomienähte vollständig schliessend; diffus eiterige Peritonitis; Herzschwiele im linksseitigen Papillarmuskel.

VII. Fall. 26. V. 1913. $1^1/_4$ jähr. Kind.

Klinische Diagnose: Abgelaufene Diphtherie; Bronchiopneumonie.

Anatomische Diagnose: Pneumonie des rechten Oberlappens; fibrinöse und exsudative Pleuritis; toxische Organveränderungen nach Diphtherie; Lymphadenitis; Rachitis.

VIII. Fall. 18. VI. 1913. 39 jähr. Mann.

Klinische Diagnose: Nicht sicher zu stellen gewesen.

Anatomische Diagnose: Perniciöse Anämie. Graue Degeneration im Vorderhorn und in den Hintersträngen im Bereich des Brustmarks. Atrophie der Hirnrinde. Hydrocephalus externus. schwere Atrophie der sämtlichen Organe. fettige Degeneration des Myokard. chronisches Leberoedem. frische Bronchiopneumonie r. o. h., spodogener Milztumor. Siderose der Milz und Leber. Magenoedem. Enteritis. alte peritonitische Spange des Colon ascendens.

IX. Fall. 7. VII. 1913. 20 jähr. Mann.

Klinische Diagnose: Anämie gravissima; Darmblutungen (Bluttransfusionen am 12. und 17. VI.; Blutinjektionen am 26. VI. und 4. VII. 1913). Jejunostomie am 5. VII. 1913.

Anatomische Diagnose: Postinfektiöse, schwerste Anämie mit unzulänglicher Knochenmarksregeneration; Polyp des Jejunums; Wunden nach Jejunostomie und nach Infusionen.

Aus dem Femur der vorbezeichneten Leichen habe ich je einige Stücke makroskopisch rötlich scheinenden Knochenmarks, sog. „rotes Knochenmark" entnommen. Um zuerst die histologische Veränderung zu untersuchen, habe ich die Färbung mit May-Grünwaldscher Flüssigkeit nach *Assmann* vorgenommen.

Der mikroskopische Befund ist natürlich je nach den Fällen etwas verschieden, weil Alter, Art der Erkrankung, Verlauf des Leidens etc. nicht gleich sind.

Da die Schilderung der einzelnen Befunde für meine Arbeit zwecklos ist, will ich sie übergehen und nur über die ungranulierten Zellen berichten. In allen Fällen habe ich mehr oder weniger zahlreiche ungranulierte, lymphocytenähnliche Zellen, wie sie von *Naegeli* als „Myeloblasten" bezeichnet worden sind, konstatieren können. Dieselben sind den Lymphocyten sehr ähnlich und zeigen mehr rundliche Form. Ihre Grösse schwankt von Lymphocyten- bis Myelocytengrösse. Die kleinere Form der Zellen hat einen rundlichen Kern und ziemlich schmales Protoplasma; die grössere Form hingegen besitzt einen mehr ovalen Kern bei relativ reichlicherem Protoplasma. Der Kern zeigt netzförmigen Bau und enthält einige Nukleoli. Das Protoplasma ist mit Methylenblau schwach bläulich gefärbt; Granula sind in demselben nicht enthalten. Die Zellen liegen gruppenweise beisammen. Neben und sogar zwischen den Zellgruppen sind meist mehr oder weniger Erythrocyten und Erythroblasten gelagert, z. T. in anämischer Degeneration.

In den meisten Fällen ist ausser dem Vorhandensein der oben beschriebenen Zellen noch eine gewisse Hyperplasie der anderen Knochenmarkszellen, besonders der neutrophilen zu konstatieren. In letzteren habe ich nicht selten Kernteilungsbilder zu beobachten Gelegenheit gehabt, wie auch die in Frage kommenden Zellen häufig Mitosen zeigten.

Nach dieser Fesstellung der histologischen Veränderungen schritt ich zur Ausführung der Oxydasenreaktion.

Ich habe zu diesem Zweck das Knochenmark aus dem Femur sofort mit 10% iger Formol-, Orth's-, Helly's- und Strassmann's-Flüssigkeit fixiert und nach der von Fursenko empfohlenen Methode die Präparate hergestellt. Mit a-Naphthol und Dimethylparaphenylendiamin-Lösung habe ich hierauf ihre Reaktion geprüft. Ich konnte konstatieren, dass die gruppenweise vorhandenen, meist einen rundlichen Kern und schmales Protoplasma enthaltenden Zellen gleich den Erythrocyten, Erythroblasten und Riesenzellen bezüglich der Reaktion negativ sind, obwohl die anderen Zellen wie: Neutrophilen, Eosinophilen und Blutmastzellen auf diese Probe positiv reagieren und zwar so, dass bei den zweitgenannten die Reaktion am intensivsten auftritt.

Um den negativen Ausfall der Reaktion an den von *Helly* als „Erythrogonien" bezeichneten Elementen noch sicherer nachzuweisen, habe ich von einigen der genannten Materiale Serienschnitte gemacht und wechselweise nach *Assmann* mit *May-Grünwald*'scher Flüssigkeit und nach genannter Methode die Färbung ausgeführt. Auf diese Weise ist es mir gelungen noch genauer und sicherer konstatieren zu können, dass die fraglichen Zellen bezüglich der Reaktion negativ sind.

Zum Schluss seien die Ergebnisse meiner Arbeit kurz wie folgt zusammengefasst:

Ich habe im Knochenmark bei Anämie den sog. Myeloblasten entsprechende Elemente beobachten können.

Natürlich konnte ich mit meiner Untersuchung nicht direkt erkennen und nachweisen, ob diese Zellen Vorstufen der Myelocyten oder niedere Differenzierungsstufen der unter anämischer Degeneration statt-

findenden Erythropoese oder aber Abkömmlinge in pathologischer Richtung entdifferenzierter vorwiegend neutrophiler Myelocyten bei schwerster Störung dieser Zellbildung oder endlich Lymphocyten sind.

Da aber die bei myeloider Leukämie auftretenden Myeloblasten im allgemeinen zumeist bezüglich der Oxydasen-Reaktion positiv sind, kann man einen Teil der bei anämischen Prozessen beobachteten und von *Helly* als „Erythrogonien“ angesprochenen Zellen von den Myeloblasten *Naegelis* trennen, da sie ein vollständig verschiedenes chemisches Verhalten aufweisen.

Mit Rücksicht auf ihre Lagebeziehungen zu den Herden bei anämischer Degeneration erscheint es sonach gerechtfertigt, sie in Beziehung zur pathologisch gestörten Erythropoese zu setzeu.

Zugleich erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, dem Vorstand des pathol. Instituts Herrn Professor Dr. **Schmidt**, meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen für gütige Durchsicht meiner Arbeit und Übernahme des Referats.

Auch Herrn Professor Dr. **Helly** danke ich an dieser Stelle für Überlassung des Themas und freundliche Leitung bei Ausführung der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

1. Fursenko, Ziegler Zentralblatt für allg. Pathologie u. pathol. Anatomie XXII.
2. Helly, Verhandlung der deutschen pathol. Gesellschaft, 14. Tagung, 1910.
3. Helly, Ziegler Beiträge zur pathol. Anatomie und allg. Pathologie XLIX, 1910.
4. Hatiegan, Wiener klinische Wochenschr. 1913.
5. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Auflage 1912.
6. Naegeli, Deutsche med. Wochenschr. 1900.
7. Schultze, Ziegler Beiträge zur pathol. Anatomie u. zur allg. Pathologie XLV, 1909.

Lebenslauf.

Ich, Sadatoshi Machii, japanischer Staatsangehöriger, bin als Sohn des Yotaro Machii am 18. August 1883 im Regierungsbezirk Mié geboren, wo ich auch die Volksschule besuchte. Nach Absolvierung der III. Mittelschule zu Mié im März 1905 bezog ich im Sommer 1905 die Kaiserl. medizinische Akademie zu Okayama. An derselben bestand ich im November 1909 die Staatsprüfung und war bis März 1911 als Assistent des pathol. Instituts dieser Akademie tätig. Vom April 1911 bis Mai 1912 arbeitete ich als Assistent in der Frauenklinik der Kaiserl. Universität zu Kyoto.

Im Sommer 1912 kam ich nach Deutschland und immatrikulierte mich an der Universität Würzburg.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. Helly im pathol. Institut verfasst.